Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Breslau.

Über die bakterizide Wirkung des menschlichen Blutserums gegenüber Typhusbazillen.

(Nachweis des Zwischenkörpers.)

Inaugural-Dissertation

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Kgl. Universität Breslau

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

vorgelegt und mit Genehmigung derselben veröffentlicht

von

Georg Hahn
prakt. Arzt, Breslau.

Naumburg a. S. 1905.
Druck von Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdruckerei).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543101_0116

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Breslau.

Über die bakterizide Wirkung des menschlichen Blutserums gegenüber Typhusbazillen.

(Nachweis des Zwischenkörpers.)

Inaugural-Dissertation

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Kgl. Universität Breslau

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

vorgelegt und mit Genehmigung derselben veröffentlicht

von

Georg Hahn
prakt. Arzt, Breslau.

Naumburg a. S. 1905.
Druck von Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdruckerei).

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Prof. Dr. Stern.
Korreferent: „ „ v. Strümpell.

Prof. Dr. **Ponfick**, Dekan.

Meiner teuren Mutter

und dem Andenken meines unvergesslichen

Vaters.

Lebenslauf.

Ich, Georg Hahn, wurde als Sohn des verstorbenen Kaufmanns Siegmund Hahn und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Kaiser, am 6. Februar 1878 zu Breslau geboren. Ich besuchte das Königl. Gymnasium zu Gleiwitz und widmete mich nach bestandenem Abiturium von Ostern 1898 ab dem Studium der Medizin an der Universität Berlin, woselbst ich am 7. Februar 1900 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die klinischen Semester verbrachte ich in Berlin und München und beendete am 4. März 1903 das Staatsexamen in München. Danach genügte ich meiner Militärpflicht als Arzt, war von November 1903 bis Juli 1904 als Volontärarzt der medizinischen Universitätspoliklinik in Breslau tätig und bin seit dem 1. Juli 1904 Assistenzarzt am städt. Krankenhause zu Frankfurt a/O.

Während meiner Studienzeit hörte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Dozenten, denen ich als meinen Lehrern zu größtem Danke verpflichtet bin:

In Berlin: A. Baginsky, v. Bergmann, Blumenthal, Engelmann, Fischer, Fritsch, Gebhard, Hertwig, Koblank, Langerhans, Lexer, Lewin, Mendel, Olshausen, Pagel, Senator, Siler, Strauß, R. Virchow †, A. Virchow, Waldeyer.

In München: v. Angerer, Emmerich, Eversbusch, Hahn, Haug, Mollier, Schmitt, Sittmann, v. Ranke, v. Tappeiner.

Die bakterizide Wirkung des menschlichen Blutserums gegenüber Typhusbazillen ist im Laufe der letzten Jahre Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen.

I. Bakterizide Wirkung im Reagensglasversuch.

Nachdem Nuttall (1) unter Flügge's Leitung die bakterizide Wirkung des defibrinierten Blutes und des Blutserums quantitativ mittels des Plattenverfahrens näher untersucht hatte, war es — um die Bedeutung dieser Wirkung für die Pathologie menschlicher Infektionskrankheiten festzustellen — von Wichtigkeit, das menschliche Blutserum bezüglich seiner Einwirkung auf die für den Menschen pathogenen Mikroorganismen zu prüfen.

Aus den Versuchen Stern's (2) ergab sich, daß defibriniertes Blut oder Blutserum von Menschen gegenüber gewissen Infektionserregern, wie den Choleravibrionen und den Typhusbazillen, recht erhebliche bakterizide Wirkung besaß, während es gegenüber Streptokokken, Staphylokokken, Milzbrand- und Diphtherie-Bazillen eine solche Wirkung nur in geringem Grade zeigte oder ganz vermissen ließ. Stern legte sich auch die Frage vor, ob bei Infektionskrankheiten, insbesondere bei derjenigen Krankheit, mit deren Erreger er experimentieren konnte, beim Typhus abdominalis eine Veränderung der Wirkung des Blutes gegenüber den Erregern der Krankheit zu konstatieren wäre. Indes ergaben sich keine

deutlichen Unterschiede zwischen dem Blute von Typhuskranken und anderen Patienten.

Bei etwas späteren Versuchen fand Stern (3) das Blut einiger Typhusrekonvaleszenten schwächer wirksam als das von mehreren gleichzeitig untersuchten Nicht-Typhösen. Dagegen glaubte Rovighi (4) gefunden zu haben, daß das defibrinierte Blut des Menschen bei akuten Infektionskrankheiten, insbesondere bei der Pneumonie, eine Verminderung der bakteriziden Wirkung nicht nur gegenüber dem Friedländer'schen Pneumobazillus und dem Staphylococcus pyogenes aureus, sondern auch gegenüber dem Typhusbazillus zeigt.

Umgekehrt behauptete Jemma (5), daß die bakterizide Wirkung des Serums Typhuskranker während der Höhe des Fiebers stärker sei als die des normalen Serums, hingegen sich in der Rekonvaleszenz keine so ausgesprochene Wirkung mehr konstatieren ließe. Später hat Jemma (6) das Analoge auch für die Agglutination behauptet, doch konnte dies von O. Förster (7) nicht bestätigt werden.

Weitere Untersuchungen stellten Widal und Sicard (8) an, allerdings mit einer sehr ungenauen Methode. Sie impften eine Reihe von Gläschen, welche die gleiche Menge Blutserum von verschiedenen Menschen enthielten, mit einer gewissen Menge Typhuskulturaufschwemmung und übertrugen 24 Stunden später je einen Tropfen von den verschiedenen Serumproben in Bouillon. Sie sahen nun nach, ob diese Bouillon sich trübte oder nicht. Bei dieser Versuchsanordnung fanden sie keine Unterschiede zwischen dem Serum mehrerer Typhuskranker und -Rekonvaleszenten einerseits, und von Menschen, die niemals Typhus gehabt hatten, andererseits.

Auch O. Förster (7), der unter Stern's Leitung dessen frühere Versuche wieder aufnahm und eine weit genauere Methode (Plattenverfahren) benützte als Widal und Sicard, fand keine wesentlichen Unterschiede in der bakteriziden Wirkung des Blutserums von Typhösen und Nicht-Typhuskranken.

White (9) untersuchte das Serum von 10 an chronischen Krankheiten leidenden Patienten (schwere Kachexie, perniziöse Anämie, chronisches Herz- und Nierenleiden usw.) auf die Wirksamkeit gegenüber Typhusbazillen. Alle Sera wirkten bakterizid.

Bei ihren Untersuchungen „über die Typhusbazillen lösende Wirkung von tierischem und menschlichem Immunserum unter aëroben und anaëroben Verhältnissen" erwähnen Emmerich und Löw (10) auch einige Experimente mit dem Serum eines seit

3 Wochen an Typhus erkrankten Mannes. Kontrollversuche mit dem Blutserum von Nicht-Typhuskranken bei gleicher Versuchsanordnung werden nicht angeführt. Die Folgerungen, welche die Autoren in diagnostischer und prognostischer Richtung an diese Versuche mit einem Blutserum knüpfen, entbehren daher näherer Begründung.

A. E. Wright (11) bestätigte mittels einer von ihm ausgearbeiteten Methode die von Stern gefundene Tatsache, daß menschliches Blutserum kräftig bakterizid auf Choleravibrionen und Typhusbazillen wirkt, dagegen Staphylo- und Streptokokken, Diphtheriebazillen — außerdem, wie Wright und Windsor (12) fanden auch Pestbazillen und den Micrococcus Melitensis — wenig oder gar nicht beeinflußt. Wright fand ferner, daß diese bakterizide Wirkung des Blutes unter dem Einfluß der von ihm angewandten „antityphoid inoculation" eine anfängliche Verminderung und spätere Vermehrung erfuhr. Er bestätigte auch die von Stern und Förster gemachte Beobachtung, daß das Blutserum mancher Typhuskranker bzw. Rekonvaleszenten eine geringere bakterizide Wirkung zeigt als das von normalen Menschen.

Bei seinen Versuchen über den Alexingehalt normaler und pathologischer menschlicher Sera fand Trommsdorff (13), daß die bakterizide Wirkung des Blutserums gegenüber Typhusbazillen auch bei schwerer Sepsis erhalten sein kann.

Sehr ausgedehnte quantitative Untersuchungen über die bakterizide Wirkung des Blutserums von Typhusrekonvaleszenten gegenüber Typhusbazillen hat vor kurzem Evans (14) veröffentlicht. Er kam dabei zu dem Ergebnis, daß hier sehr große Unterschiede vorkommen.

Aus jüngster Zeit war mir noch eine Angabe von Courmont und Lesieur (15) zugänglich, nach der das Blut von Typhuskranken zuweilen beim direkten Auffangen in Bouillon das Wachstum der Typhusbazillen erheblich verzögert.

Löwenstein (16) behauptet auf Grund eines einzigen Versuches mit dem Blutserum eines an Typhus gestorbenen Patienten, bei dem nach einer vorübergehenden Abtötung eine Wiedervermehrung der Typhusbazillen auftrat: „bei Infektionskrankheiten ist die Bakterizidie des Serums gegenüber den betreffenden Krankheitserregern aufgehoben". Ähnliche Behauptungen hatten bereits, wie erwähnt, Rovighi (4), später auch Silvestrini (17) aufgestellt. Doch zeigen die oben erwähnten Versuche von Stern und Förster, daß eine vollständige Aufhebung der bakteriziden

Wirkung des Blutes beim Typhus in den von ihnen untersuchten Fällen sicher nicht vorhanden war. Noch sei hier kurz an die Angaben verschiedener Forscher erinnert, nach denen die bakterizide Wirkung des Blutes der Kaninchen gegenüber den Milzbrandbazillen während der Milzbrandinfektion eine erhebliche Abnahme zeigt, sobald Milzbrandbazillen in größerer Zahl im Blute nachweisbar sind.[1]) Auch bei der Pestinfektion des Menschen ist Analoges beobachtet worden (M. Hahn (18).)

II. Bakterizide Wirkung im Tierexperiment.

Somit haben sich auf dem Wege der direkten Prüfung der bakteriziden Serumwirkung im Reagensglase bisher konstante Unterschiede zwischen dem Serum der Typhuskranken und anderer Menschen nicht ergeben. Daß jedoch derartige Unterschiede tatsächlich existieren, zeigte zunächst das Tierexperiment.

Stern (3) wies nach, daß das Blutserum mehrerer Typhusrekonvaleszenten die Eigenschaft besaß, Mäuse vor der Wirkung von Typhuskulturen zu schützen, während das Blutserum mehrerer Nicht-Typhuskranker in den gleichen Dosen diese Wirkung vermissen ließ. Bald darauf bestätigten Chantemesse und Widal (19) den ersten Teil der Beobachtungen Stern's. Aber da sie ihren Versuchstieren (Meerschweinchen) viel größere Dosen von Blutserum injizierten, wurde in ihren Versuchen der Unterschied zwischen typhösem und nicht-typhösem Serum verwischt: in den von ihnen injizierten Mengen war auch das Serum mancher Menschen, die nicht Typhus gehabt hatten, wirksam.

Weitere Untersuchungen Stern's (20) zeigten, daß die Menge des Serums, die zum Schutze im Tierexperiment nötig war, bei verschiedenen Typhusrekonvaleszenten erheblichen Schwankungen unterliegt. Auch das Serum von Menschen, die niemals an Abdominaltyphus erkrankt waren, zeigte öfters eine schützende Wirkung gegenüber der experimentellen Typhusinfektion; „doch kommt dieselbe nicht ganz so häufig und meist erst nach Anwendung erheblich größerer Serummengen zur Beobachtung als bei den Experimenten mit dem Serum von Typhusrekonvaleszenten".

Stern untersuchte gleichzeitig, wie die schützende Wirkung des Serums zustande komme. Er konnte zunächst zeigen, daß die im Reagensglase nachweisbare bakterientötende Wirkung des

1) Literatur siehe bei Wilde, Zeitschr. für Hygiene und Infektionskrankheiten Bd. 37 1901.

Serums nicht die Ursache der im Tierexperiment schützenden Wirkung sein konnte. Denn die bakterientötende Wirkung des Typhusserums war oft sogar schwächer als diejenige des Kontrollserums. Auch eine virulenzabschwächende Wirkung des Serums konnte durch besondere Versuche ausgeschlossen werden. Eine antitoxische Wirkung gegenüber sterilisierten Typhuskulturen war nur in einem Teil der Fälle und nur in sehr geringem Maße nachweisbar. Stern kam daher zu dem Resultat, daß „das Serum auf den infizierten Organismus selbst einwirken, in diesem Veränderungen hervorrufen muß, durch welche die eingeführten Bazillen am Wachstum gehindert werden".

Dieses Ergebnis fand volle Bestätigung durch die Arbeiten von R. Pfeiffer und seinen Schülern.

Pfeiffer (21) hatte zunächst bei der experimentellen Cholerainfektion der Meerschweinchen die Wirkungsweise des Immunserums näher beobachtet; er hatte festgestellt, daß das Serum in der Bauchhöhle der Versuchstiere einen Zerfall der inizierten Choleravibrionen auslöst: Pfeiffer'sches Phänomen. Später wiesen Pfeiffer und Kolle (22) nach, daß bei der experimentellen peritonealen Typhusinfektion der Meerschweinchen ähnliche Verhältnisse bestehen. Auch das Serum von Typhusrekonvaleszenten zeigte die gleiche Wirkungsart wie das Serum von Immuntieren. Bezüglich der Wirkung normalen Menschenserums geben Pfeiffer und Kolle an, daß keines der geprüften 13 Sera in der Menge von 0,1—0,2 ccm bei der gewählten Versuchsanordnung und bei Verwendung virulenter Typhuskulturen irgendwie merkliche Schutzwirkungen erkennen ließ. Allerdings haben sie „mit Rücksicht auf den ungeheueren Tierverbrauch von einer genauen Titrierung Abstand genommen, vielmehr sind absichtlich solche Serumdosen gewählt worden, bei welchen eine deutliche Beeinflussung der intraperitonealen Typhusinfektion nicht zu erwarten war, und tatsächlich auch in den Versuchsergebnissen nicht zutage trat".

Im Gegensatz hierzu zeigte das Serum von 7 Typhusrekonvaleszenten schon bei viel geringeren Dosen, welche Bruchteile eines Dezi- oder sogar Zentigramms betrugen, schützende Eigenschaften. Je stärker virulent der betreffende Typhusstamm war, desto mehr Serum erwies sich zur Erzielung der Schutzwirkung als notwendig.

Aus jüngster Zeit ist mir noch eine Mitteilung von Bonome und Ravenna (23) durch ein Autoreferat zugänglich gewesen. Die Verfasser nahmen eine Reihe von Untersuchungen vor mit dem

Serum von Individuen, — die Zahl ist in dem Referat nicht angegeben, — welche ungefähr 15—40 Tage vorher eine Typhusinfektion überstanden hatten. Die subkutane Injektion von diesem Serum in einer Menge von 0,5—0,7—4,0 ccm schützte die Meerschweinchen vor der Typhusinfektion, auch wenn ihnen intraperitoneal die dreifache tödliche Dosis einer Kultur Eberth'scher Bazillen einverleibt worden war. Aus dem Autoreferat ist nicht ersichtlich, ob die durchaus notwendigen Kontrollversuche mit nicht-typhösem Serum gemacht worden sind.

III. Nachweis des Zwischenkörpers (substance sensibilisatrice) im menschlichen Blutserum.

Einen weiteren wichtigen Fortschritt bedeuteten die Beobachtungen von Metschnikoff (24) und Bordet (25), nach denen sich das „Pfeiffer'sche Phänomen" auch außerhalb des Tierkörpers beobachten läßt, wenn man dem Choleraimmunserum eine kleine Menge frischer Peritonealflüssigkeit oder frischen Blutserums eines normalen Tieres hinzufügt.

Spätere Versuche von Bordet, Ehrlich und zahlreichen anderen Forschern zeigten, daß es sich sowohl bei der bakteriziden Wirkung der normalen tierischen Sera wie auch der Immunsera um das Zusammenwirken zweier Substanzen handelt: des von Ehrlich sogenannten Komplements, einer meist schon durch Erwärmen auf 55° unwirksam werdenden Substanz, die sich in jedem Normalserum findet, und des sog. Zwischenkörpers oder Immunkörpers — neuerdings von Ehrlich meist Ambozeptor genannt —, der wärmebeständig ist und sich im normalen Serum nur in relativ geringer Menge, im Immunserum dagegen stark vermehrt findet. Die Frage, ob die Zwischenkörper des normalen und des Immunserums qualitativ verschieden sind, ist noch nicht entschieden.

Die französischen Forscher brauchen statt Komplement den Ausdruck „Alexin", — ein Wort, das bekanntlich Buchner für den hypothetischen Träger der bakteriziden Serumwirkung vorgeschlagen hatte, — für Zwischenkörper den Ausdruck „substance sensibilisatrice", von der Vorstellung ausgehend, daß durch letztere Substanz die Bakterien für die Einwirkung des Alexins empfindlich gemacht würden.

Mit der oben erwähnten Entdeckung von Metschnikoff und Bordet war die Möglichkeit gegeben, die bis dahin nur im Tierexperiment nachgewiesenen Unterschiede zwischen der Wirkung

des Serums von Typhuskranken und anderen Menschen durch Reagensglasversuche näher zu studieren. Schon Pfeiffer und Kolle (22) hatten vermutet, daß die Wirkung des Serums von Typhusrekonvaleszenten auf die peritoneale Typhusinfektion der Meerschweinchen „bei klinisch nicht ausgesprochenen Fällen nachträglich zur Sicherstellung der Diagnose benützt werden könnte". Solange man jedoch auf das Tierexperiment angewiesen war, war wenig Aussicht vorhanden, daß dies in irgend wie größerem Umfange geschehen könnte. Denn derartige Versuche verlangen so erhebliche Opfer an Tieren, daß ihre regelmäßige Anwendung für klinisch-diagnostische Zwecke nicht durchführbar erscheint.

Das weitere Studium dieser Frage machte in den nächsten Jahren nur geringe Fortschritte. Dies lag wohl hauptsächlich daran, daß inzwischen die viel leichter zu beobachtende Agglutination gerade beim Abdominaltyphus zu sehr günstigen diagnostischen Resultaten geführt hatte. Anfangs wurde auch von hervorragenden Forschern die agglutinierende und bakteriolytische Wirkung des Serums als identisch angesehen, bis sich mehr und mehr herausstellte, daß beide Wirkungen von einander verschieden sind.

1. Die Absorptionsmethode Bordet's.

Der Nachweis des Zwischenkörpers (substance sensibilisatrice) gelang Bordet und Gengou (26) in zahlreichen Immunseris auf einem indirekten Wege, den man kurz als Absorptionsmethode bezeichnen könnte. Das Vorgehen beruht auf der Annahme Bordet's, daß es sich bei dem Alexin um einen einheitlichen Körper handle, der sowohl die bakteriziden wie die hämolytischen oder sonstigen cytolytischen Wirkungen des Serums ausübe, je nachdem durch eine der äußerst mannigfachen substances sensibilisatrices eine bestimmte Bakterienart oder die Zellen einer Tierart für die Einwirkung des Alexins empfindlich gemacht seien. Bordet geht so vor, daß er das auf seinen Gehalt an substance sensibilisatrice zu prüfende Serum mit der entsprechenden Bakterien- (oder sonstigen Zellen-) Art versetzt; enthält das Serum die zu dieser Bakterienart zupassende substance sensibilisatrice, so werden die zugesetzten Bazillen gegen gleichzeitig vorhandenes Alexin empfindlich gemacht und absorbieren dasselbe, wobei sie selbst teilweise zugrunde gehen. Der Mangel an Alexin wird dann durch einen besonderen Hämolysinversuch nachgewiesen.

Als Beispiel dieser Versuchsanordnung sei das Verfahren, wie es Widal und Le Sourd (27, 28) nach Bordet's Vorgange zum

Nachweis der substance sensibilisatrice im Serum der Typhuskranken anwandten, mitgeteilt.

Zur Anstellung der Reaktion gehören 5 verschiedene Reagentien:

I. Das Typhusserum; durch $^1/_2$ stündiges Erwärmen auf 56° wird es vor dem Versuch seines Alexins beraubt, enthält aber noch die wärmebeständige substance sensibilisatrice.

II. Frisches Serum (Alexin); meist wurde hierzu das Blutserum von normalen Meerschweinchen benützt.

III. Typhusbazillen. Die genannten Autoren verwendeten eine sehr konzentrierte Aufschwemmung von Typhusbazillen: eine 24stündige Agarkultur in 3—4 ccm 0,7 proz. Kochsalzlösung.

IV. Rote Blutkörperchen einer beliebigen Tierart. Die Autoren wählten meist diejenigen des Kaninchens. Das Blut des betreffenden Tieres muß aseptisch aufgefangen und defibriniert, darauf dreimal mit 0,7 proz. Kochsalzlösung gewaschen und abzentrifugiert werden, um die roten Blutkörperchen vollständig von dem Serum und damit von dem Alexin zu befreien.

V. Hämolytisches Serum, das auf die roten Blutkörperchen der unter IV gewählten Tierart wirksam ist. Die Autoren benützten dazu meist das Blut von Meerschweinchen, welche mit roten Blutkörperchen von Kaninchen vorbehandelt waren. Dieses Serum wird eine halbe Stunde auf 56° erwärmt, um auch hier das eigene Alexin auszuschalten.

Man stellt nun eine Mischung her aus 4 Tropfen des unter II erwähnten frischen alexinhaltigen Serums, 10 Tropfen der erwähnten Aufschwemmung von Typhusbazillen und 18 Tropfen des unter I genannten Typhusserums.

Als Kontrolle dient eine ebensolche Mischung, der anstatt des Typhusserums normales menschliches Serum hinzugefügt ist. Diese Mischungen bleiben 5 Stunden stehen. Nach dieser Zeit werden jedem der beiden Röhrchen 4 Tropfen einer zweiten Mischung hinzugefügt, welche besteht aus einem Teile gewaschener roter Blutkörperchen (IV) und zwei Teilen des zupassenden hämolytischen Serums (V). Enthält das zu untersuchende Serum die auf Typhusbazillen wirkende Substance sensibilisatrice, so werden in dem ersten Gemisch die — nach der Vorstellung Bordet's empfindlich gemachten — Typhusbazillen das Alexin des zugefügten frischen Tierserums absorbieren. Fügt man nachträglich ein inaktiviertes hämolytisches Serum mit den entsprechenden roten Blutkörperchen hinzu, so wird eine Hämolyse wegen Mangels an Alexin nicht eintreten können. Enthielt dagegen das zu prüfende Serum keine Substance sensibilisatrice, so bleibt das Alexin in dem ersten Gemisch erhalten und nach Zusatz des zweiten Gemisches tritt prompte Hämolyse ein.

Wir haben die Versuchsanordnung der französischen Forscher ausführlich wiedergegeben, um zu zeigen, wie kompliziert sie ist. Wenn sie auch in den Händen geschickter Experimentatoren deutliche und dann leicht zu demonstrierende Resultate geliefert hat, so läßt sich doch nicht verkennen, daß sie auf einer etwas zweifelhaften Grundlage aufgebaut ist. Die Voraussetzung nämlich, von

der Bordet ausgeht, daß das Alexin eine einheitliche Substanz sei, die sowohl bakterizide wie hämolytische Wirkungen vollbringe, ist von Ehrlich und seinen Schülern auf Grund eines reichen Tatsachenmaterials energisch bekämpft worden; und selbst Metschnikoff, in dessen Laboratorium Bordet seine Untersuchungen ausgeführt hat, nimmt wenigstens zwei verschiedene Alexine, ein bakterizid und ein hämolytisch wirksames an.

Wenn Bordet und andere Forscher, die nach seinen Vorschriften arbeiteten, trotz dieses Einwandes gegen die Grundlagen seiner Methode in vielen Fällen positive Resultate erzielten, so würde dies im Sinne der Ehrlich'schen Theorie so zu deuten sein, daß die mit dem Zwischenkörper in Berührung gebrachten Bakterien auch hämolytisch wirkende Komplemente an sich ziehen können.

Vorläufig sind übrigens die mit dieser Methode angestellten Untersuchungen noch nicht zahlreich genug, um ihre Zuverlässigkeit sicher zu erweisen. Der einzige Autor, der unseres Wissens bisher die Angaben von Widal und Le Sourd bezüglich des Serums der Typhuskranken nachgeprüft hat, Georgiewsky (29) ist, wie alsbald noch kurz angeführt werden wird, zu abweichenden Resultaten gekommen. Auch gibt M. Neißer (30) an, daß ihm diese Methode in einigen Fällen, in denen er sie zur Prüfung bakterizider Immunsera anwandte, nicht zum Ziele geführt hat. Jedenfalls ist klar, daß vergleichende Untersuchungen mit der Bordet'schen Methode dadurch sehr erschwert werden, daß dabei so viele variable Faktoren im Spiele sind.

Als ein weiterer Nachteil der Bordet'schen Methode muß es bezeichnet werden, daß sie zur quantitativen Bestimmung des Zwischenkörpers nicht geeignet erscheint. Die Versuche, die Le Sourd (28) nach dieser Richtung gemacht hat, indem er die Tropfenzahl des zu untersuchenden Serums bei der Herstellung der oben erwähnten Mischungen variierte, geben kein Bild von den großen Unterschieden, die hier — wie die Untersuchungen von Stern und Korte (31) gezeigt haben — in quantitativer Hinsicht vorkommen.

Widal und Le Sourd haben das Bordet'sche Verfahren bei 61 Typhuskranken, bei 10 Menschen, die früher Typhus gehabt hatten, und bei 56 Nicht-Typhuskranken ausgeführt. Bei letzteren fiel die Reaktion stets negativ aus, wobei allerdings eine Äußerung Widal's beachtenswert ist, der nach Schilderung des Ausfalles der Reaktion sagt: „La réaction n'est pas toujours aussi pure, et

dans les tubes hémolysés peuvent se trouver quelques globules intacts ou inversement". Mittels des bakteriziden Reagensglasversuches gelang es dagegen Stern und Korte (31) auch im Blutserum von zahlreichen Nicht-Typhösen einen auf Typhusbazillen wirksamen Zwischenkörper nachzuweisen. Dieser Widerspruch dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die Bordet'sche Versuchsanordnung nur bei etwas reichlicherem Gehalt an Zwischenkörpern positive Ergebnisse liefert. Unter 61 Typhuskranken gelang es Widal und Le Sourd bei 58 die Reaktion nachzuweisen, in einem weiteren Falle trat sie noch nach der Entfieberung auf. Dagegen behauptet Georgiewsky (29), daß er in 24 Typhusfällen die Reaktion niemals während des Fiebers, immer aber nach der Entfieberung angetroffen habe. Von den 10 Fällen Le Sourd's (28), die früher Typhus überstanden hatten, zeigten 4 (2 nach 4 Monaten, 1 nach 5 Monaten und 1 nach 10 Jahren), die Reaktion, während die 6 übrigen, darunter 1 Fall 3 Monate nach der Erkrankung, die Reaktion nicht gaben.

2. Quantitativer Nachweis des Gehaltes an Zwischenkörper durch die bakterizide Reaktion.

Versuche, auf direktem Wege, d. h. durch Zusammenbringen von Typhusserum, normalem (komplementhaltigem) Serum und Typhusbazillen den Nachweis einer Vermehrung des Zwischenkörpers zu erbringen, lagen bis vor kurzem nur vereinzelt vor. Trumpp (32) hatte bei Gelegenheit von Untersuchungen über Cholera- und Typhusimmunsera mit dem Serum eines Typhuskranken solche Versuche gemacht, aber ohne ausreichende Kontrollen mit nichttyphösem Serum.

Etwas zahlreichere Versuche stellte Richardson (33) an. Er ging in einer, wie er selbst sagt, sehr rohen Weise so vor, daß er je eine Öse einer 24stündigen Typhusbouillonkultur, des zu untersuchenden Typhusserums und eines nichttyphösen menschlichen Serums zusammenbrachte und teils direkt unter dem Mikroskop, teils durch Plattengießen die Serumwirkung zu verfolgen suchte. In derartigen Konzentrationen hat, wie wir wissen, auch normales Serum nicht selten eine deutliche Wirkung auf Typhusbazillen. Andererseits kann, wie inzwischen durch die Untersuchungen von M. Neißer und Wechsberg (34) festgestellt worden ist, gerade ein Zuviel von Immunserum bei derartigen Versuchen ein negatives Resultat des bakteriziden Versuches herbeiführen. Die Hoffnung Richardson's, die Bakteriolyse zu diagnostischen Zwecken be-

nutzen zu können, scheiterte an den ersten Kontrollversuchen mit dem Serum eines Pneumoniekranken.[1])

Da bisher weder die oben aufgeführten Tierversuche, die sich nur auf eine relativ geringe Zahl von Typhusrekonvalescenten und nur sehr wenige Typhuskranken erstreckten, noch die Bordet'sche Methode genauere quantitative Aufschlüsse über das Vorkommen des auf Typhusbazillen wirksamen Zwischenkörpers im menschlichen Blutserum gegeben hatten, so haben in jüngster Zeit Stern und Korte (31) diese Frage durch bakterizide Reagensglasversuche näher studiert. Es zeigte sich hierbei, daß das Blutserum von 32 noch fiebernden oder kürzlich entfieberten Typhuskranken in mehr als tausendfacher, zuweilen sogar noch in millionenfacher Verdünnung den Zwischenkörper nachweisen ließ. Gleichzeitig zeigte sich aber bei Kontrollversuchen — was ja auch nach den oben erwähnten Tierversuchen zu erwarten war — daß auch das Serum von Menschen, die, soweit festzustellen, niemals Typhus gehabt hatten, nicht selten noch in beträchtlicher Verdünnung eine (wenn auch meist schwächere) Wirkung erkennen läßt.

Da der Gehalt an Zwischenkörper und die agglutinierende Wirkung des Blutserums — wie zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt haben, und wie insbesondere auch für die vorliegende Frage aus den Untersuchungen von Stern und Korte klar hervorgeht — nicht miteinander parallel gehen, so ergibt sich die Möglichkeit, durch den Nachweis des im Typhusserum wirksamen Zwischenkörpers zu einer weiteren Methode der Serodiagnostik zu gelangen. In der Tat konnten bereits Stern und Korte in zweien ihrer Fälle (am 8. bzw. am 11. Krankheitstage) einen starken Ausfall der bakteriziden Reaktion beobachten, während die Agglutination noch keine diagnostisch verwertbare Stärke erreicht hatte. Auch Widal und Le Sourd (27) haben das Analoge in 4 Fällen bei ihren Untersuchungen mit der Bordet'schen Methode gefunden.

1) Richardson, macht u. a. die merkwürdige Angabe, daß die Reihenfolge, in der man die beiden Sera und die Bazillen zueinander füge, von wesentlichem Einfluß auf den Ausfall des Versuches sei: so gibt er an, daß wenn man zunächst die beiden Sera miteinander vermische und dann erst die Kultur hinzufüge, das Resultat immer negativ sei, während man positive Resultate erhalte, wenn man die Bazillen zu einem von den beiden Seris hinzufüge und dann erst das andere Serum zugebe.

Ich habe diese Angabe mittels unserer alsbald zu schildernden Versuchsanordnung nachgeprüft und konnte dabei keinen Unterschied in dem von Richardson behaupteten Sinne finden.

Für die Verwertung der bakteriziden Reaktion — wie Stern und Korte kurz den Nachweis des Zwischenkörpers durch bakterizide Reagensglasversuche genannt haben — zur Diagnose des Abdominaltyphus ist eine wesentliche Vorbedingung die Kenntnis des Verhaltens des Blutserums von Menschen, die nicht an Typhus gelitten haben. Wir wissen aus den Erfahrungen mit der sogenannten Gruber-Widal'schen Reaktion, daß diese mehrfach zu Fehldiagnosen Anlaß gegeben hat, weil man zunächst die Tatsache, daß auch das Serum von Nicht-Typhösen zuweilen noch in erheblichen Verdünnungen agglutinierend auf Typhusbazillen wirkt, nicht kannte. Es war daher notwendig, das Blutserum einer größeren Anzahl von Menschen, teils gesunden, teils an verschiedenen Krankheiten leidenden, auf den Gehalt an Zwischenkörper (gemeint ist im folgenden stets der auf Typhusbazillen wirksame) zu untersuchen. Dieser Aufgabe habe ich mich auf Anregung von Herrn Prof. Stern unterzogen und kann im folgenden über Untersuchungen an 100 menschlichen Seris berichten. Den größeren Teil dieser Untersuchungen habe ich selbst ausgeführt, der kleinere wurde mir von den Assistenzärzten Herren Dr. Dr. Steinberg und Korte freundlichst überlassen.

Versuchsanordnung.

Die Versuchsanordnung war die gleiche, wie die von Stern und Korte (31) angewandte, die sich in ihrer Arbeit bereits kurz beschrieben findet. Indes dürfte es nicht überflüssig sein, für diejenigen, welche derartige Versuche selbst anstellen wollen, eine ausführlichere Beschreibung zu geben.

Die von uns angewandte Methodik schließt sich im wesentlichen an die im Ehrlich'schen Institute ausgearbeitete an, wie sie von M. Neißer und Wechsberg (34) und kürzlich noch ausführlicher von M. Neißer (30) beschrieben wurde. Nur im einzelnen erwiesen sich einige Abweichungen als zweckmäßig, welche die Verwendbarkeit der Reaktion zur Anstellung größerer Versuchsreihen erleichtern: so namentlich die Verwendung kleinerer Serummengen sowohl von dem zu untersuchenden Serum als auch von dem Komplement. Damit hängt es zusammen, daß bei Beendigung des Versuches von den verschiedenen Serummischungen nicht wieder Proben entnommen werden, wie dies Neißer und Wechsberg tun, sondern daß die gesamte Serumkulturmischung zu Platten ausgegossen wird. Letzteres Verfahren dürfte einfacher und genauer sein.

Entnahme des Blutes beim Patienten.

In sehr zahlreichen Versuchen hat es sich als überflüssig erwiesen, eine möglichst vollkommene Desinfektion der Haut für die Blutentnahme anzustreben. Dagegen ist selbstverständlich für den weiteren Versuch ein völlig steriles Arbeiten notwendig. Sämtliche Glasgefäße und Verdünnungsflüssigkeiten müssen sorgfältig sterilisiert sein und es muß bei dem ganzen Versuch jede Verunreinigung vermieden werden.

Es genügt, aus der vorher mit Äther und Alkohol gereinigten Fingerkuppe des Patienten mittels einer Franke'schen Nadel — die vorher auch nur mit Alkohol abgerieben wurde — das Blut zu entnehmen. Will man einige Kubikzentimeter Blut erhalten, so legt man um den Oberarm eine elastische Binde so an, daß eine deutliche venöse Stauung eintritt, der Radialpuls aber nicht wesentlich kleiner wird. Am meisten Blut enthält man nach unseren Erfahrungen, wenn man an der Endphalanx des Daumens die Nadel etwas seitlich ansetzt. Es gelingt hier, mit Hilfe der Stauung nicht selten Blutmengen von 5 ccm und mehr zu erhalten. Für unsere Versuche genügt übrigens, wie wir sehen werden, eine ganz kleine Menge (ca. 0,1 ccm) Serum. Das Blut wird in einem sterilen, mit Wattepfropf versehenen Zentrifugenglas aufgefangen. Nach Eintritt der Gerinnung bzw. nach Eintreffen der Blutprobe im Laboratorium wird der Blutkuchen mittels eines ausgeglühten Platindrahtes von dem Glase abgelöst, wodurch sich die Abscheidung des Serums beschleunigt. Dann wird zentrifugiert, das Serum mit steriler Pipette abgehoben und meist alsbald eine Verdünnung mit 0,85proz. Kochsalzlösung hergestellt, z. B. im Verhältnis 1:10. Diese Serumverdünnung wird dann durch $^1/_2$stündiges Erwärmen auf 56° inaktiviert. Wird das Serum nicht alsbald nach der Entnahme zum Versuche verwendet, so wird es im Eisschrank aufbewahrt. Das Inaktivieren des Serums ist dann notwendig, wenn man mit Verdünnungen arbeitet, in denen das Komplement des Serums mit in Betracht kommen kann. In den unten mitgeteilten Versuchen mit nichttyphösem Blut wurde daher das Serum stets inaktiviert. Bei hochwirksamen Typhusseris bewirkt die Erwärmung auf 56° nicht selten eine deutliche Abschwächung der Zwischenkörperwirkung.

Typhusbazillen.

Für meine Versuche verwandte ich meist dieselbe Kultur, die Stern und Korte bei ihren Versuchen benutzt hatten. Sie war

vor etwa $1^1/_2$ Jahren aus dem Blute eines Typhuskranken gezüchtet worden. Als Aussaat benutzten wir eine 24stündige Typhusbazillenkultur, im Verhältnis 1:5000 mit Bouillon, die 2% Peptonum siccum Witte enthielt, verdünnt. Wir verdünnten mit Bouillon, weil ein gewisser Bouillongehalt nach den bisherigen Versuchen für das Gelingen der bakteriziden Reaktion wesentlich zu sein scheint. Auch die Beschaffenheit der Bouillon, namentlich die Menge des zugesetzten Peptons, ist nach Versuchen, die Dr. Korte in unserem Laboratorium angestellt hat, von Bedeutung. Offenbar wäre es sehr wünschenswert, statt der Bouillon eine Flüssigkeit von ganz konstanter Zusammensetzung zu benutzen. Indes haben die Versuche, welche bisher nach dieser Richtung von Dr. Korte angestellt wurden, zu praktisch brauchbaren Resultaten noch nicht geführt.

Außerdem habe ich mit 5 anderen Kulturen vergleichende Versuche angestellt, und zwar mit einem ziemlich hochwertigen Typhusserum und mit meinem eigenen Serum (vgl. Nr. 26 der Tabelle I). Zwei dieser Kulturen waren längere Zeit im hiesigen hygienischen Institute fortgezüchtet, die übrigen drei waren im Laufe des letzten halben Jahres in unserem Laboratorium aus dem Blute von Typhuskranken gezüchtet worden. Sämtliche 5 Kulturen zeigten sich etwas weniger empfindlich gegenüber der bakteriziden Serumwirkung als die von uns gewöhnlich benutzte Kultur, d. h. es blieben bei der gleichen Serumverdünnung mehr Keime von den ersteren Kulturen wachstumsfähig als von der letzteren. Indes war ein wesentlicher Unterschied bezüglich der Grenze der Serumwirkung nicht zu erkennen, d. h. die Verdünnung des Serums, bis zu welcher eine Wirkung im Vergleich zu den Kontrollen erkennbar war, zeigte keine erheblichen Unterschiede. Doch ist die Erkennung der Grenze natürlich um so leichter, je empfindlicher die Kultur gegenüber der Serumwirkung ist. Ein bestimmtes Verhältnis zwischen der Dauer der Fortzüchtung der Kultur außerhalb des Körpers und der Empfindlichkeit gegenüber der bakteriziden Serumwirkung — wie sie von manchen Autoren behauptet worden ist — konnte ich nicht feststellen. Ob konstante Beziehungen zur Virulenz der Kulturen bestehen, habe ich bisher nicht geprüft.

Entnahme des Tierblutes.

Als Komplementquelle benutzte ich bei meinen Versuchen ausnahmslos das Blutserum normaler Kaninchen. Am zweckmäßigsten ist es, die Blutentnahme unmittelbar vor den Versuchen zu machen.

Zwar ist Kaninchenserum meist auch noch nach 1—3tägigem Stehen bakterizid wirksam, aber es findet durch das Stehen eine Abschwächung statt, die verschieden stark sein kann und deshalb die Verwendung des Serums bei unseren Versuchen erschwert. Das Blut wurde stets aus der Ohrvene der Kaninchen entnommen. Wir verwenden für diesen Zweck große Kaninchen von $2^1/_2$—$4^1/_2$ kg Gewicht mit gut entwickelten Ohrvenen. Die Haut über einer Randvene des Ohres wird rasiert und mit Seifenspiritus und Alkohol desinfiziert. Durch Abreiben mit in Chloroform getränkter Watte wird dann das Ohr hyperämisch gemacht. Darauf wird die Vene mit einer kleinen Kornzange mäßig komprimiert und oberhalb hiervon mittels eines kleinen Längsschnittes eröffnet. Das ausfließende Blut wird in einem sterilen Zentrifugengläschen aufgefangen und behufs Gewinnung des Serums so weiter behandelt, wie oben bezüglich des menschlichen Serums beschrieben wurde. Gewöhnlich wurden etwa 3 ccm Blut oder auch mehr entnommen. Dann wird die Klemme entfernt und die Blutung durch Kompression mit Watte gestillt. Man kann in dieser Weise aus derselben Vene oftmals und von einem und demselben Kaninchen aus den verschiedenen Ohrvenen Monate hindurch wöchentlich 2—3mal Blut entnehmen. Sämtliche bisher im Laufe eines Jahres im Laboratorium der Poliklinik ausgeführten Versuchsreihen (mehrere hundert) sind mit dem Blute von 4 Kaninchen angestellt.

Der Versuch selbst oder „die bakterizide Reaktion“ wird nun in der Weise angestellt, daß man sich zunächst von der Anfangsverdünnung des zu untersuchenden Serums eine geometrische Reihe weiterer Verdünnungen nach dem von Proescher (35) beschriebenen Verfahren in sterilen, mit Wattepfropf verschlossenen kleinen Reagenzgläsern von etwa 10 cm Länge und 1.5 cm Durchmesser mittels steriler Pipetten von 1 ccm Inhalt herstellt. Man gibt in jedes Röhrchen der Reihe 1 ccm einer sterilen 0.85proz. Kochsalzlösung, setzt zu dem ersten Gläschen 1 ccm der Serumverdünnung hinzu, mischt den Inhalt durch wiederholtes Aufziehen in die Pipette und Wiederausblasen und überträgt davon 1 ccm in das zweite Röhrchen; hier verfährt man nach abermaliger Durchmischung in gleicher Weise, und so geht es fort bis zu dem letzten Röhrchen der Reihe, aus dem man den überschüssigen Kubikzentimeter absaugt. Somit enthält schließlich jedes Röhrchen 1 ccm Flüssigkeit und von der ursprünglichen Serumverdünnung eine fallende geometrische Reihe: $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{16}$ usw. Zu diesen

Serumverdünnungen setzt man zunächst die Typhusbazillen hinzu: 0,5 ccm $^1/_{500}$ 24 stündiger Bouillonkultur, und dann das frische Tierserum: 0,5 ccm der gewählten Verdünnung Kaninchenserum [1]) in 0,85 proz. Kochsalzlösung.

Sämtliche Röhrchen kommen nun in den Brütofen (37 °). Wir haben die Versuchsdauer meist auf $2^1/_2$—$3^1/_2$ Stunden beschränkt, außer in den Fällen, in denen wir das Resultat makroskopisch beobachten wollten (vergleiche unten).

Von besonderer Wichtigkeit für die Beurteilung des Versuches sind die notwendigen Kontrollen. Wir haben sie stets doppelt angesetzt:

Kontrolle I enthält die Bakterienaussaat, mit 0,85 proz. Kochsalzlösung zu 2 ccm aufgefüllt: diese Kontrolle wird sofort nach dem Ansetzen zu Platten ausgegossen.

Kotrolle II hat die gleiche Zusammensetzung, kommt jedoch mit den Versuchsröhrchen in den Brütofen und wird erst zur gleichen Zeit wie diese zu Platten ausgegossen. Sie gibt ein Bild von der Vermehrung der Bazillen in der gewählten Bouillonverdünnung. Bei unserer Versuchsanordnung war in drei Stunden eine derartige Vermehrung der Bazillen eingetreten, daß die Platte meist als unzählbar (∞) bezeichnet werden mußte.

Kontrolle III enthält die Aussaat und die gleiche Menge verdünnten frischen Kaninchenserums, wie die Versuchsröhrchen, wieder auf 2 ccm mit 0,85 proz. Kochsalzlösung aufgefüllt. Auch diese Kontrolle kommt zusammen mit den Versuchsröhrchen in den Brütofen und wird mit ihnen zu Platten ausgegossen. Sie gibt ein Bild von der Einwirkung des frischen Kaninchenserums auf die Bazillen. Durch Vorversuche war die Verdünnung des Kaninchenserums so ausprobiert worden, daß Kontrolle III größere Werte als Kontrolle I ergab, aber etwas kleinere als Kontrolle II. Es wurde also durch das frische Kaninchenserum nur eine geringe Entwicklungsverzögerung bewirkt. In unseren Versuchen erwies sich meist eine 12—16fache Verdünnung des frischen Kaninchenserums als zweckmäßig.

Weitere Kontrollen sind zur Prüfung der Sterilität der Sera notwendig. Es genügt, diejenige Menge menschlichen und Kaninchenserums, die zu den Versuchen verwendet wird, zu Platten

1) Vergleichende Versuche, die ich mit denselben Typhusseris, aber mit dem Serum zweier verschiedener Kaninchen anstellte, ergaben nur so geringe Abweichungen, wie sie innerhalb der Fehlergrenzen der Methode liegen.

auszugießen. Übrigens sind wir, wie bereits erwähnt, in zahlreichen Versuchen niemals durch Verunreinigungen der Sera gestört worden.

Sämtliche Versuchsröhrchen und Kontrollen werden nach dreistündigem Aufenthalt im Brutofen (37 °) zu Agarplatten ausgegossen. Die Verwendung von Agar hat den großen Vorteil, daß die Besichtigung der Platten schon nach 12stündigem Aufenthalt im Brutschrank (37 °) erfolgen kann. Da es bei der Beurteilung des Versuches nur auf große, ohne weiteres erkennbare Unterschiede ankommt, so ist eine Auszählung überflüssig; es genügt eine Abschätzung wie: 0 oder vereinzelte Kolonien, etwa 100, 1000, mehrere 1000 und unzählbar (∞). Diejenige Verdünnung des menschlichen Serums, die eben noch einen deutlichen Unterschied gegenüber Kontrolle III erkennen läßt, bezeichnet die Grenze der Serumwirkung oder den bakteriziden Titer.

Statt die Versuchsröhrchen und Kontrollen zu Platten auszugießen, kann man sie auch etwas längere Zeit im Brütofen stehen lassen und aus dem Eintreten bzw. Fehlen einer Trübung Schlüsse ziehen. Man darf indes hierbei die Versuchszeit nicht zu weit ausdehnen, weil auch bei hochwirksamen Seris die Abtötung der Bazillen meist keine ganz vollständige ist und die übrig gebliebenen Bazillen nach dem Verbrauch des Komplements sich wieder vermehren können. Nach unseren Versuchen ist für die makroskopische Beurteilung eine etwa 8stündige Einwirkungsdauer zweckmäßig. Doch haben uns vergleichende Versuche gelehrt, daß die Beurteilung des Ausfalles der Reaktion hier weniger leicht und weniger genau ist, als beim Plattenverfahren, so daß wir dem letzteren den Vorzug geben. Auch kommt hinzu, daß bei dem makroskopischen Verfahren Verunreinigungen des Serums infolge des längeren Wachstums in Bouillon sich beträchtlich vermehren und andererseits nicht so leicht wie beim Plattenverfahren erkannt werden können. Um den makroskopischen Versuch zu einer bestimmten Zeit unterbrechen und sein Resultat, z. B. für Demonstrationszwecke, fixieren zu können, setzt man nach Beendigung des Versuches jedem Röhrchen eine kleine Dosis eines geeigneten Antiseptikums, z. B. einer verdünnten Formalinlösung, zu.

Neißer und Wechsberg (34) haben die — im Tierexperiment schon von früheren Forschern mitunter gefundene — paradoxe Tatsache, daß ein Zuviel von Immunserum die Wirkung im bakteriziden Versuch aufheben kann, näher durch bakterizide Reagenzglasversuche studiert. Zur Erklärung dieses merkwürdigen Phänomens

nehmen sie eine „Komplementablenkung“ seitens der reichlich vorhandenen Ambozeptoren an. Gleichviel wie man sich zu dieser theoretischen Deutung stellt, die praktische Wichtigkeit dieser Erscheinung, die wir auch bei unseren Versuchen mit Typhusseris mehrfach, mit hochwertigen nicht-typhösen Seris vereinzelt beobachteten, ist eine erhebliche. Denn hierdurch kann, wenn man nur mit relativ hohen Serumkonzentrationen arbeitet, gerade ein hochwirksames Serum unwirksam erscheinen. Es ergibt sich hieraus die Notwendigkeit, bei solchen Versuchen stets eine Reihe von Verdünnungen anzusetzen.

Außerdem kommen ab und zu etwas unregelmäßige Reihen zur Beobachtung, indem zunächst bei steigender Verdünnung eine Zunahme der übrigbleibenden Keimzahl, dann aber eine Abnahme und erst weiterhin eine fortschreitende Zunahme resultiert. In welcher Weise solche unregelmäßige Reihen zu erklären sind, steht noch dahin.

Ich lasse als Beispiel einen Parallelversuch, gleichzeitig mit dem Serum eines chlorotischen Mädchens, das nie Typhus gehabt hatte, (Nr. 33 der unten folgenden Tabelle II) und dem Serum eines Typhuskranken (Nr. 57 der folgenden Arbeit von Korte und Steinberg) angestellt, folgen.

Das Typhusserum, eines der hochwertigsten, die bisher untersucht wurden, zeigt zugleich die Erscheinung der „Komplementablenkung.“

Abkürzungen.

NaCl = 0,85 % Kochsalzlösung

Ty = 24stündige Typhusbouillonkultur, mit Bouillon auf das 5000fache verdünnt.

(1 : 16 K II) = frisches Serum von Kaninchen II, mit 0,85 %iger Kochsalzlösung auf das 16fache verdünnt.

Kontrollen.

Kontrolle I = 1,5 ccm NaCl + 0,5 ccm Ty, sofort gegossen = 15 000 Kolonien.

Kontrolle II = 1,5 ccm NaCl + 0,5 ccm Ty, nach 3 Stunden gegossen = ∞ Kolonien.

Kontrolle III = 1 ccm NaCl + 0,5 ccm Ty + 0,5 ccm (1 : 16 K II) nach 3 Stunden gegossen = 40 000 Kolonien.

Die Versuchsröhrchen enthalten die gleiche Menge Typhuskultur und verdünntes frisches Kaninchenserum wie Kontrolle III, aber statt 1 ccm Kochsalzlösung fallende Mengen des zu untersuchenden (vorher auf 55 ° erwärmten) Serums. (Es wurde hier mit der 5fachen Verdünnung des Serums angefangen.)

Verdünnung des Serums.	Serum des Typhuskranken Hd.	Serum des chlorotischen Mädchens P.
1 : 10	ca. 30 000 Kolonien	= Kontrolle III
1 : 20	„ 30 000 „	„
1 : 40	„ 25 000 „	„
1 : 80	„ 25 000 „	„
1 : 160	„ 15 000 „	„
1 : 320	„ 200 „	„
1 : 640	„ 30 „	„
1 : 1280	„ 10 „	„
1 : 2560	„ 10 „	nicht angesetzt
ca. 1 : 5000 [1])	„ 20 „	
„ 1 : 10 000	„ 20 „	
„ 1 : 20 000	„ 100 „	
„ 1 : 40 000	„ 200 „	
„ 1 : 80 000	„ 200 „	
„ 1 : 160 000	„ 200 „	
„ 1 : 320 000	„ 500 „	
„ 1 : 640 000	„ 2000 „	
„ 1 : 1 280 000	„ 4000 „	
„ 1 : 2 560 000	„ 15 000 „	
„ 1 : 5 120 000	= Kontrolle III	

So hat von den beiden Seris das nichttyphöse einen Titer unter 20, das typhöse einen Titer von ca. 2,5 Millionen.

Bei den im folgenden mitzuteilenden Versuchen mit nichttyphösen Seris nahm ich meist von vornherein eine Verdünnung des Serums auf das 20fache mit physiologischer Kochsalzlösung vor. Da bei der geschilderten Versuchsanordnung durch Zufügung der Typhuskultur und des verdünnten Kaninchenserums eine nochmalige Verdünnung auf das Doppelte eintrat, betrug dann die niedrigste untersuchte Verdünnung $^1/_{40}$. In einer Anzahl von Fällen wurden die Sera auch noch in stärkerer Konzentration (1 : 2 bis 1 : 20) untersucht. In anderen Fällen, auf die in der Tabelle besonders hingewiesen ist, wurde, da sie zu diagnostischen Zwecken untersucht wurden, das Serum von vornherein stärker verdünnt, so daß die höchste untersuchte Konzentration $^1/_{80}$—$^1/_{200}$ betrug. Es ist dann natürlich möglich, daß, wenn diese Konzentration sich völlig wirkungslos zeigte, auch schon höhere Konzentrationen wirkungslos gewesen wären.

1) Von hier ab sind die Verdünnungszahlen abgerundet.

In den folgenden Versuchen schwankt Kontrolle I zwischen 15000 und 40000 Kolonien; die Keimzahl bei Kontrolle II war stets erheblich größer, meist unzählbar (∞), bei Kontrolle III, wie schon erwähnt, etwas kleiner als bei Kontrolle II.

Das Blut wurde meist am Tage der Entnahme oder an einem der nächstfolgenden Tage untersucht. (Bei Typhusseris wurde nach längerem Stehen zuweilen eine deutliche Abschwächung der Zwischenkörperwirkung beobachtet.)

Ich habe meine Versuche in 2 Tabellen mitgeteilt:

I. Versuche mit dem Serum vollkommen gesunder Menschen,

II. Versuche mit dem Serum von Menschen, die an verschiedenen Krankheiten litten.

Soweit durch die Anamnese festzustellen, hatte keine der hier aufgeführten Personen jemals an Typhus oder einer typhusverdächtigen Erkrankung gelitten. Die Fälle sind in beiden Tabellen nach der Stärke der angewandten Verdünnung, bei gleicher Verdünnung nach der Stärke der Wirkung geordnet.

Bei der Bestimmung des Grenzwertes sind, wo es sich um relativ hochwirksame Sera handelt, stets mehrere Zahlen angeführt, um ein Urteil über den Umfang der Abtötung zu gestatten. Es bedeutet z. B. 1 : 40 = 1000, daß bei einer Verdünnung des angewandten Serums 1 : 40 von der Aussaat 1000 Kolonien übrig geblieben waren, oder 1 : 40 = Kontrolle III, daß bei der Verdünnung 1 : 40 ebenso viele Bakterien übrig blieben wie bei der für die Beurteilung des Versuches maßgebenden Kontrolle III.

Tabelle I.

Versuche mit dem Serum vollkommen gesunder Menschen.

Lfde. Nr.	Personalien	Bestimmung des Grenzwertes	Bemerkungen
1	Dr. St., Arzt, 28 J.	1 : 10 = III	
2	M., cand. med., 24 J.	1 : 10 = III	
3	St., cand. med., 22 J.	1 : 10 = III	
4	Fr., m., 30 J.	1 : 10 = III	
5	Gl., m., 36 J.	1 : 10 = III	
6	W., w., 15 J.	1 : 10 = III	
7	Dr. B., 26 J.	1 : 10 = III	
8	Dr. G., 26 J.	1 : 10 = III	
9	Dr. N., Arzt, 24 J.	1 : 20 = III	
10	Dr. T., Arzt, 26 J.	1 : 20 = III	
11	S., cand. med., 24 J.	1 : 20 = III	
12	K., 24 J.	1 : 20 = III	
13	Dr. R., Arzt, 28 J.	1 : 20 = III	

Lfde. Nr.	Personalien	Bestimmung des Grenzwertes	Bemerkungen
14	Dr. med. P., 24J.	1 : 20 = III	
15	M. P., m., 13 J.	1 : 20 = III	
16	R. P., m., 11 J.	1 : 20 = III	
17	Dr. med. E., 24 J.	1 : 20 = III	
18	Dr. med. Z., 28 J.	1 : 40 = III	$A_2 = 40$. Vgl. Anmerk. [1])
19	U., cand. med., 25 J.	1 : 40 = III	
20	Hf., cand. med., 23 J.	1 : 40 = III	
21	L., cand. med., 22 J.	1 : 40 = III	
22	A., cand. med., 24 J.	1 : 40 = 10000 1 : 80 = III	
23	H., cand. med., 21 J.	1 : 40 = wenig kleiner als III 1 : 80 = III	
24	H., m., 44 J.	1 : 40 = 6000 1 : 300 = 15000 1 : 600 = III	
25	W., m., 53 J.	1 : 40 = 5000 1 : 600 = 30000 1 : 1000 = III	
26	H. (Verfasser), Arzt, 26 J.	1 : 40 = 50 1 : 1000 = 500 1 : 5000 = 9000 1 : 10000 = III	$A_2 < 40$ Vor mehreren Jahren Darmkatarrh von ca. 6monatlicher Dauer
27	K., cand. med., 24 J.	1 : 20 = 600 1 : 300 = 900 1 : 5000 = 1000 1 : 10000 = III	$A_2 < 40$

Tabelle II.

Versuche mit dem Serum von Menschen, die an verschiedenen Krankheiten leiden.

Lfde. Nr.	Personalien	Diagnose	Bestimmung des Grenzwertes	Bemerkungen
28	M., m., 42 J.	Enteritis	1 : 2 = III	$A_2 < 40$
29	Gr., m., 30 J.	Nephritis (Fieber)	1 : 4 = III	
30	G., m., 18 J.	Enteritis (Fieber)	1 : 4 = III	$A_2 < 40$
31	S., m., 37 J.	Miliartuberkulose	1 : 4 = III	$A_2 < 40$
32	D., m., 20 J.	Perityphlitis	1 : 4 = III	
33	W., m., 43 J.	Arteriosklerose	1 : 20 = III	
34	P., w., 21 J.	Chlorose	1 : 10 = III	
35	S., m., 25 J.	Ischias	1 : 20 = III	
36	W., m., 67 J.	Arthritis	1 : 20 = III	
37	Sch., w., 25 J.	Sepsis puerperalis	1 : 20 = III	
38	G., w., 25 J.	Kurzdauerndes Fieber ohne nachweisbare Organerkrankung	1 : 20 = III	$A_2 < 40$
39	V., w., 18 J.	Chlorose	1 : 20 = III	
40	P., m., 28 J.	Arteriosklerose	1 : 30 = III	

1) Die Agglutination wurde mikroskopisch nach zweistündiger Einwirkungsdauer des Serums geprüft (vgl. S. 317).

Lfde. Nr.	Personalien	Diagnose	Bestimmung des Grenzwertes	Bemerkungen
41	A., m., 16 J.	Juvenile Albuminurie	1 : 20 < III 1 : 40 = III	
42	W., w., 36 J.	Cholelithiasis	1 : 20 wenig < III 1 : 40 = III	
43	G., w., 33 J.	Gastroenteritis acuta	1 : 40 = III	
44	W., m., 25 J.	Phthisis pulmon.	1 : 40 = III	
45	K., w., 25 J.	Gonorrhoe	1 : 40 = III	
46	Kl., w., 19 J.	Catarrh. pulmon.	1 : 40 = III	
47	L., w., 19 J.	Chlorose	1 : 40 = III	
48	W., w., 17 J.	Chlorose	1 : 40 = III	
49	K., m., 19 J.	Catarrh. apicum.	1 : 40 = III	
50	P., m., 27 J.	Catarrh. pulmon.	1 : 40 = III	
51	H., m., 35 J.	Neurasthenia	1 : 40 = III	Vor 15 Jahren angeblich Weil'sche Krankheit. $A_2 < 40$
52	N., m., 18 J.	Phthisis pulmon.	1 : 40 = III	
53	Sch., m., 28 J.	Enteritis	1 : 40 = III	
54	G., m., 31 J.	Abgelaufene Pneumonie	1 : 40 = III	
55	W., m., 19 J.	Tbc. pulmon., Hämoptoe	1 : 40 = III	
56	J., m., 19 J.	Abgelaufene Pneumonie	1 : 40 = III	
57	L., m., 17½ J.	Catarrh. apic.	1 : 40 = III	
58	M., w., 43 J.	Tbc. pulmon.	1 : 40 = III	
59	O., m., 34 J.	Cirrhosis hepatis	1 : 40 = III	
60	S., m., 30 J.	Tbc. pulmon.	1 : 40 = III	
61	R., w., 24 J.	Sepsis puerperal.	1 : 40 = III	
62	T., w., 18 J.	Gastroenteritis acuta	1 : 40 = III	$A_2 < 40$
63	G., m., 41 J.	Abgelaufene Pneumonie	1 : 40 = III	
64	Sch., m., 39 J.	Tbc. pulmon. (Fieber)	1 : 40 = III	
65	B., m., 17½ J.	Tbc. pulmon. (lange anhaltendes Fieber)	1 : 40 = III	$A_2 < 40$
66	T., m., 31 J.	Pneumonia croup. lob. sup. dextr.	1 : 40 = III	$A_2 < 40$
67	R., m., 3 J.	Pneumonia croup. lob. inf. sinistr.	1 : 40 = III	$A_2 = 40$
68	J., m., 7 J.	Bronchopneumonie	1 : 40 = III	$A_2 = 40$
69	P., w., 8 J.	Enteritis febrilis	1 : 40 = III	$A_2 < 40$
70	B., w., 72 J.	Gastroenteritis febrilis	1 : 40 = III	$A_2 < 40$
71	N., m., 12 J.	Endokarditis	1 : 40 = III	$A_2 < 40$
72	Dr. G., Arzt, 32 J.	Fieberhafte Infektion	1 : 40 = III	$A_2 < 40$
73	Sch., w., 30 J.	Anämie	1 : 40 = III	
74	Cl., m., 66 J.	Enteritis febrilis	1 : 40 = III	$A_2 = 40$
75	H., m., 27 J.	Enterocatarrh. febrilis	1 : 80 = III [1]	
76	N., m., 25 J.	Fieberhafte Erkrankung	1 : 80 = III [1]	$A_2 < 40$
77	St., w., 22 J.	Gonorrhoe	1 : 10 = 400 1 : 80 = III	
78	R., m., 26 J.	Neurasthenie	1 : 20 = 6000 1 : 80 = III	
79	N., w., 21 J.	Gonorrhoe	1 : 10 = 500 1 : 80 = III	
80	L., w., 56 J.	Carcinoma hepatis	1 : 20 = 20 000 1 : 40 = 30 000 1 : 80 = III	

1) Höhere Konzentrationen wurden nicht untersucht.

Lfde. Nr.	Personalien	Diagnose	Bestimmung des Grenzwertes	Bemerkungen
81	Sch., m., 19 J.	Pneumonia crouposa	1 : 40 = 20 000 1 : 80 = 35 000 1 : 160 = III	
82	H., w., 50 J.	Kurzdauerndes Fieber ohne nachweisbare Organerkrankung	1 : 200 = III [1])	$A_2 < 40$
83	V., w., 16 J.	Gonorrhoe	1 : 10 = 350 1 : 160 = 6500 1 : 320 = III	
84	R., w., 50 J.	Psychose	1 : 20 = 2500 1 : 160 = 30 000 1 : 320 = III	
85	K., w., 22 J.	Chlorose	1 : 20 = 50 1 : 600 = 30 000 1 : 1000 = III	
86	Sch., w., 13 J.	Chlorose	1 : 40 = 3000 1 : 600 = 20 000 1 : 1000 = III	
87	N., m., 40 J.	Nephritis acuta	1 : 40 = 2500 1 : 600 = 22 000 1 : 1000 = III	
88	S., m., 43 J.	Angina (leichtes Fieber)	1 : 40 = 8000 1 : 600 = 30 000 1 : 1000 = III	
89	W., w., 28 J.	Atonia ventriculi	1 : 40 = 20 000 1 : 320 = 30 000 1 : 640 < III 1 : 1280 = III	
90	G., w., 63 J.	Carcinoma hepatis	1 : 80 = 1000 1 : 1000 = 7000 1 : 2000 = III	
91	R., w., 31 J.	Anaemia post partum	1 : 20 = 2000 1 : 1000 = 20 000 1 : 2000 = III	$A_2 \searrow 40$
92	W., w., 25 J.	Chlorose	1 : 20 = 8000 1 : 40 = 2000 1 : 2000 = 15 000 1 : 5000 = III	
93	J., m., 46 J.	Nephritis chronica	1 : 40 = 10 000 1 : 80 = 8000 1 : 2000 = 25 000 1 : 5000 = III	
94	S., m., 37 J.	Tbc. pulmon.	1 : 40 = 300 1 : 80 = 60 1 : 2000 = 7000 1 : 5000 = III	
95	Sch., m., 45 J.	Anämie	1 : 20 = 1800 1 : 2000 = 30 000 1 : 5000 = III	
96	Schr., w., 23 J.	Tbc. pulmon. (Fieber)	1 : 40 = 50 1 : 600 = 800 1 : 2000 = 20 000 1 : 5000 = III	

1) Höhere Konzentrationen wurden nicht untersucht.

Lfde. Nr.	Personalien	Diagnose	Bestimmung des Grenzwertes	Bemerkungen
97	R., m., 37 J.	Fieberhafte Erkrankung	1 : 80 = 4000 1 : 1000 = 12000 1 : 5000 = III	$A_2 < 40$
98	D., w., 27 J.	Bronchitis	1 : 40 = 30000 1 : 600 = 2000 1 : 2000 = 15000 1 : 5000 = III	$A_2 < 40$
99	H., m., 19 J.	Catarrh. apic.	1 : 40 = 75 1 : 1000 = 300 1 : 5000 = 4000 1 : 10000 = III	$A_2 < 40$
100	Sch., m., 40 J.	Tbc. pulmon.	1 : 20 = 5000 1 : 300 = 10000 1 : 600 = 4 1 : 1000 = 20 1 : 2000 = 15 1 : 5000 = 8000 1 : 10000 = III	$A_2 < 40$

Etwa zwei Drittel der untersuchten Fälle (21 von 27 Seris Gesunder und 48 von 73 Seris Erkrankter) zeigten selbst in der stärksten Konzentration, in der sie untersucht wurden (meist $^1/_{40}$, zuweilen $^1/_{80}$, $^1/_{20}$—$^1/_2$) keine Wirkung. Die übrigen Sera verhalten sich sehr verschiedenartig. Bei der Mehrzahl konnte schon in 80facher bis 500facher Verdünnung keine oder nur ganz unbedeutende Wirkung festgestellt werden, darüber hinaus blieben nur wenige Sera, bei denen noch ein deutlicher Effekt zu konstatieren war.

Folgende Tabelle soll eine zusammenfassende Übersicht über die bakterizide Wirkung der untersuchten Sera geben:

Tabelle III.

Bakterizider Titer	Bei Gesunden	Bei nicht-typhösen Erkrankungen
Unter 100	23 (Nr. 1—23 d. Tab. I)	54 (Nr. 28—81 d. Tab. II)
Zwischen 100 und 1000	2 (Nr. 24 u. 25 d. Tab. I)	7 (Nr. 82—88 d. Tab. II)
Zwischen 1000 und 10000	2 (Nr. 26 u. 27 d. Tab. I)	12 (Nr. 89—100 d. Tab. II)
Summa	27	73

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß bei Seris von Menschen, die an verschiedenen Krankheiten leiden, ein bakterizider Titer über 100 häufiger angetroffen wurde, als bei Seris gesunder Menschen: bei ersteren in etwa 26 %, bei letzteren in etwa 15 % der Fälle.

In einer Anzahl von Fällen, und zwar in denen mit relativ hohem bakteriziden Titer sowie in einigen anderen, die zu diagnostischen Zwecken untersucht wurden, wurde auch die agglutinierende Wirkung des Serums gegenüber Typhusbazillen geprüft. Die Untersuchung geschah mikroskopisch nach 2stündigem Aufenthalte der Serumkulturmischung im Brutofen (37°). Die Resultate sind in die Tabellen aufgenommen. A_2 bedeutet nach der von Stern (36) eingeführten Bezeichnung diejenige Verdünnung des Serums, bei welcher nach zweistündiger Einwirkungsdauer eben noch Agglutination zu konstatieren ist. Es bedeutet also z. B. A_2 40, daß bei 40facher Verdünnung des Serums unter den angegebenen Versuchsbedingungen eine Agglutination nicht nachzuweisen ist. In den in der Tabelle II zuletzt (von Nr. 97 bis Ende) angeführten Fällen erwies sich die Agglutination stets kleiner als 40.

Außerdem habe ich noch drei Fälle untersucht, in denen ich nicht ausschließen kann, daß es sich um eine atypische typhöse Infektion gehandelt haben könnte. Der bakterizide Titer betrug in zwei dieser Fälle etwa 5000, in dem dritten sogar 25000. In zweien lag ein fieberhafter Darmkatarrh von mehrtägiger Dauer vor, ohne daß klinisch Symptome eines Typhus abdominalis zu konstatieren waren. In dem dritten Falle handelte es sich um ein schweres allgemeines Krankheitsbild, das, als Patient in Behandlung der Poliklinik trat, den Verdacht eines Typhus erweckte. Eine bakteriologische Untersuchung des Venenblutes ergab ein negatives Resultat. Die Agglutination zeigte in den beiden ersten Fällen ein negatives Resultat: $A_2 < 40$, in dem dritten war $A_2 > 80$ und < 160. Die beiden zuerst erwähnten Krankheitsfälle gingen in Genesung aus, bei dem dritten stellte sich allmählich eine deutliche Lungentuberkulose (Tuberkelbazillen im Sputum) heraus, welcher der Patient schließlich erlag. Daß es sich in diesen Fällen um atypische Typhen, — in dem dritten Falle kompliziert mit Lungentuberkulose — gehandelt haben könnte, ließ sich um so weniger ausschließen, als zu der Zeit, in der die Fälle seitens der Poliklinik behandelt wurden (anfangs 1904) ziemlich reichliche Typhuserkrankungen in Breslau auftraten. Bakteriologische Untersuchungen des Stuhlgangs wurden in diesen Fällen nicht vorgenommen. Jedenfalls hielt ich mich nicht für berechtigt, diese Fälle als sicher nicht-typhöse in obige Tabelle einzuordnen. Auch Herr Dr. Korte fand kürzlich das Serum eines an Ischias leidenden Patienten in 6000facher Verdünnung noch deutlich wirksam — es blieben hier von der viele Tausende betragenden Aussaat nur etwa 600 Keime übrig -

und bis zu 50000facher Verdünnung noch allmählich geringer werdende Unterschiede gegenüber der Kontrolle III. Ich kann auch diesen Fall nicht ohne weiteres als nicht-typhös aufführen, weil der Patient vor mehreren Jahren beim Militär „Influenza" mit mehrtägigem Fieber durchgemacht hatte. Da aber nach den Erfahrungen, welche in der Arbeit von Korte und Steinberg mitgeteilt werden, nach überstandenem Typhus nur selten einige Jahre später ein erhöhter bakterizider Titer des Serums nachweisbar ist, so muß es als unwahrscheinlich bezeichnet werden, daß der hohe bakterizide Titer bei diesem Patienten auf eine frühere Typhusinfektion bezogen werden könnte.

Es scheint vielmehr danach, daß in vereinzelten Fällen auch nicht-typhöse Sera einen besonders hohen Gehalt an Zwischenkörper zeigen können. Ob mit dem Überstehen nicht-typhöser Infektionen zusammenhängen könnte, ist eine Frage, die sich vorläufig nicht entscheiden läßt. So könnte die starke Wirkung des Serums des Verfassers (Nr. 26 der Tabelle I) mit einem vor mehreren Jahren überstandenen langdauernden Darmkatarrh zusammenhängen. Aber es muß doch hervorgehoben werden, daß in anderen Fällen, bei denen eine gleich hohe Serumwirkung zu konstatieren war, keine wesentliche Erkrankung in der Anamnese zu ermitteln war. Analogen Verhältnissen begegnen wir, wie bekannt, auch bei der Agglutination. Auch hier ist oft nicht festzustellen, weshalb manche nicht-typhöse Sera eine relativ beträchtliche Agglutinationswirkung gegenüber dem Typhusbazillus zeigen.

Beziehungen zwischen der Höhe des bakteriziden Titers und bestimmten Krankheiten oder Krankheitsgruppen lassen sich bisher nicht erkennen. Ich habe, um nach dieser Richtung hin zu einem Urteil zu kommen, die Fälle in verschiedene Gruppen zerlegt, z. B. fieberhafte und nicht-fieberhafte Erkrankungen, verschiedene Organerkrankungen usw., habe jedoch hierbei keine Unterschiede in der bakteriziden Kraft der Sera feststellen können.

Zusammenfassung.

Durch bakterizide Reagensglasversuche gelingt es nicht selten im inaktivierten Serum von Nicht-Typhuskranken einen auf Typhusbazillen wirksamen Zwischenkörper nachzuweisen. In einzelnen Fällen ist sogar dieser Nachweis noch in 1000facher und stärkerer Verdünnung des Serums zu erbringen. Doch handelt es sich hier im Gegensatz zum Serum der Typhuskranken meist nur um relativ geringe Wirkungen.

Bei über zwei Drittel der untersuchten nicht-typhösen Sera (69 unter 100) war jedoch in der stärksten untersuchten Konzentration ($^1/_2$—$^1/_{40}$) eine Zwischenkörperwirkung nicht nachweisbar.

Beziehungen zwischen der Höhe des „bakteriziden Titers“ und bestimmten Krankheiten sind bei der Untersuchung nicht-typhöser Sera bisher nicht nachweisbar gewesen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Nuttall, Zeitschrift für Hygiene. Bd. IV 1887.
2. R. Stern, Zeitschrift für klinische Medizin Bd. XVIII 1890.
3. Derselbe, Deutsche medizinische Wochenschrift 1892 Nr. 37.
4. Rovighi, Riforma medica 1890 Bd. VI 110.
5. Jemma, Archivio Italiano di Clinica medica 1893 anno XXXII.
6. Derselbe, Zentralblatt für innere Medizin 1897 Nr. 3.
7. O. Förster, Zeitschrift für Hyg. und Infektionskr. Bd. XXIV 1897.
8. Widal u. Sicard, Presse medicale 1896.
9. White, F. W., Journal of the Boston Soc. of medic. Sciences vol. 3 1898, cit. nach Baumgartens Jahresbericht.
10. Emmerich u. Löw, Zeitschrift für Hyg. und Infektionskr. 1899 Bd. XXXI.
11. A. E. Wright, Clinical Society, The Lancet, March 18. Septembre 14. 1901.
12. Wright u. Windsor, Journal of Hygiene, Octobre 1902 vol. 4 Nr. 2.
13. Trommsdorff, Zentralblatt für Bakteriologie Bd. XXXII p. 439. 1902.
14. Evans, The Journal of Patholog. and Bacteriolog. 1903.
15. Courmont u. Lesieur, Journal de Physiolog. et Patholog. gen. Bd. V 1903.
16. Löwenstein, Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. LXXVI 1903.
17. Silvestrini, Settimana medica 1896, cit. nach Baumgarten's Jahresbericht.
18. M. Hahn, Berliner klinische Wochenschrift 1901 p. 766.
19. Chantemesse u. Widal, Annales de l'Institut Pasteur 1892 Nr. 11.
20. R. Stern, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1893. — Zeitschrift für Hyg. und Infektionskr. Bd. XVI 1894.
21. R. Pfeiffer, Deutsche medizinische Wochenschrift 1894 Nr. 48.
22. R. Pfeiffer u. W. Kolle, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten Bd. XXI 1896.
23. Bonome und Ravenna, Riforma medica, anno 19. no 51. 1904. Refer. Biochemisches Centralblatt Bd. II p. 538. 1904.
24. Metschnikoff, Annales de l'Institut Pasteur 1895.
25. Bordet, Annales de l'Institut Pasteur 1895.
26. Bordet u. Gengou, Annales de l'Institut Pasteur 1901.
27. Widal u. Le Sourd, Société médicale des hôpitaux 14 juin 1901 und mehrere Mitteilungen in der Société de biologie 1901.
28. Le Sourd, Thèse Paris 1902.
29. Georgiewsky, Annales de l'acad. de méd. mil. de St. Pétersbourg 1902. Ref. Journal de physiolog. et de patholog. gen. 1902 p. 796.
30. M. Neißer, in Ehrlichs: Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904.
31. Stern u. Korte, Berliner klinische Wochenschrift 1904 Nr. 9.
32. Trumpp, Habilitationsschrift. München. Archiv für Hygiene 1898.
33. Richardson, Journal of medical research. July 1901.
34. M. Neißer u. Wechsberg, Münchener med. Wochenschrift 1901.
35. Pröscher, Zentralblatt für Bakteriologie Bd. XXXI Nr. 9 1902.
36. R. Stern, Berliner klinische Wochenschrift 1897 und 1903 Nr. 30/31.